

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Ehemaliger Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. P. Schölmerich

Zur Antikoagulantienbehandlung bei Herzinfarkt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Susanne Hausmann, geb. Friedrich

aus Essen

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Ehemaliger Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. P. Schölmerich

Zur Antikoagulantienbehandlung bei Herzinfarkt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Susanne Hausmann, geb. Friedrich

aus Essen

Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 16.6.1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med. O. Braun-Falco
Referent: Prof.Dr.med. P. Schölmerich
Correferent: Prof.Dr.med. J. Hamm

Inhaltsverzeichnis

I. Teil

1) Zunehmende Häufigkeit des Herzinfarkts	Seite	3
2) Ursachen für die Entstehung des Herzinfarkts ...	Seite	3
3) Betroffene Personen	Seite	4
4) Mortalität	Seite	5
5) Wirksamkeit und Kontrolle der Antikoagulantien- Behandlung	Seite	6
6) Kritik der Erfolgsbeurteilung	Seite	8

II. Teil

1) Anlage der Studie und Patientengut	Seite	12
2) Vergleichbarkeit der beiden Gruppen	Seite	14
3) Ergebnisse der Beobachtungszeit	Seite	17

III. Teil

1) Diskussion der eigenen Ergebnisse	Seite	22
2) Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren	Seite	25
3) Allgemeine Fragen der Antikoagulantien- Behandlung	Seite	28
4) Gefahren der Antikoagulantien-Behandlung	Seite	31
5) Zusammenfassung	Seite	34

Literaturangaben	Seite	37
------------------------	-------	----

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Teil

=====

1) Zunehmende Häufigkeit des Herz-Infarkts

Das Krankheitsbild des Myokard-Infarkts erlangte erst zu Beginn dieses Jahrhunderts allgemeine Bedeutung. 1912 beschrieb James B. Hernik als erster die Klinik des Myokard-Infarkts (H e y d e n).

In den darauffolgenden Jahrzehnten wurde das Krankheitsbild viel seltener diagnostiziert als heute. Die zunehmende Häufigkeit der Diagnose Herz-Infarkt ist nicht allein den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zuzuschreiben. Das Krankheitsbild tritt vielmehr nach übereinstimmenden Angaben im in- und ausländischen Schrifttum besonders in den letzten 10 bis 15 Jahren häufiger auf.

Man versucht, diese Tatsache u.a. durch Lebensgewohnheiten, Ernährungsweise, zunehmende seelische Belastung und allgemein höhere Lebenserwartung zu erklären (S t e i n).

2) Ursachen für die Entstehung des Herz-Infarkts

Fast immer (95 %) ist die Grundvoraussetzung für die Entstehung eines Infarkts eine Atherosklerose der Coronargefäße (S t e i n). Man nimmt an, daß das akute Infarktereignis in rund 52 % der Fälle (M o p p e r t) durch Ausbildung eines Thrombus in den pathologisch veränderten Arterien entsteht. Sehr viel seltenere Ursachen sind: Coronarembolien, stenosierende Atherosklerose, allergische oder sonstige Entzündungen,

Spasmen oder Einengungen der Coronarostien, sowie traumatische Schädigungen.

Während die Coronarsklerose den Mittelpunkt der Infarktpathogenese bildet, steht die Coronarthrombose im Mittelpunkt der Infarktprophylaxe, da wir die Coronarsklerose selbst bis jetzt nur in wenigen Fällen (familiäre Hypercholesterinaemie, essentielle Hyperlipaemie, Myxödem und Diabetes mellitus) beeinflussen können (R e n s c h l e r).

3) Betroffene Personen

Da die Coronarsklerose schlechthin die Vorbedingung des Infarkts ist, werden hauptsächlich Personen in der zweiten Lebenshälfte betroffen.

Männer werden von der Krankheit drei- bis viermal häufiger befallen als Frauen. Auch liegt der Häufigkeitsgipfel bei Männern im sechsten, bei Frauen dagegen erst im siebenten Lebensjahrzehnt (S t e i n).

Zum Infarkt praedisponieren Krankheiten, die die Ausbildung einer Atherosklerose fördern, wie Diabetes mellitus, essentielle Hyperlipaemie, Hypertonie und Myxödem.

Die praktische und soziale Bedeutung des Herz-Infarkts und damit auch seiner Prophylaxe liegt darin, daß er bevorzugt Menschen des mittleren Lebensalters befällt, die aktiv im Leben stehen und daß er, wenn nicht zum plötzlichen Herztod, doch oft zu Herzsiechtum führt.

4) Mortalität

Bei der Beurteilung der Mortalität des Herz-Infarkts muß man zwischen der Früh- und Spätletalität unterscheiden. Die Frühletalität umfaßt die ersten 6 Wochen nach dem Infarkt. Sie liegt im allgemeinen deutlich höher als die Spätletalität, schwankt aber je nach Zusammensetzung des Krankengutes zwischen 15 und 60 % (R e n s c h l e r).

Die wichtigsten Todesursachen in diesem Zeitraum sind bei Patienten unter 50 Jahren die Thrombo-Embolie, bei älteren die Herzinsuffizienz (S t e i n).

Da hier ein Bericht über die Dauerbehandlung des Herz-Infarkts mit Antikoagulantien (im folgenden mit A-K bezeichnet) gegeben werden soll, ist die Spätprognose von besonderem Interesse. Sie umfaßt einen nicht genau begrenzten, aber mindestens mehrere Jahre betragenden Zeitraum nach dem akuten Infarkt-Ereignis.

Die Lebenserwartung eines Patienten kann beurteilt werden nach der Betrachtung von Alter, Geschlecht, begleitenden Krankheiten, Ausmaß und Lokalisation des Infarkts, Zustand des Herzens vor und nach dem Infarkt.

Nach J. M c M i c h a e l wird die Sterblichkeit in den ersten zwei Jahren nach dem Infarkt besonders durch folgende Faktoren erhöht:

Vorangehender Infarkt und Herzvergrößerung in der Anamnese, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, intraventrikulärer Block in der Anamnese oder im akuten Stadium des Infarkts und ventrikuläre Tachykardie, diabetische Acidose und Lungenembolie im akuten Stadium der Erkrankung. Die Spätmortalität liegt bei jüngeren

Patienten mit einer mehr oder weniger vollständigen Wiederherstellung nach dem Infarkt am niedrigsten und am höchsten bei älteren Patienten, die an ausgedehnten Nekrosen und komplizierenden Krankheiten, wie Hypertonie und Diabetes mellitus, leiden.

Während manche Autoren angeben, daß nach dreijähriger Überlebenszeit die Mortalität von Infarktpatienten der anderer Patienten entspricht (B i l l i n g s jr.), finden andere Autoren noch nach einem längeren Zeitraum eine erhöhte Mortalität. So beobachten H o n e y und T r u e l o v e in ihrer Untersuchungsreihe eine Mortalität von 14 % im ersten Jahr, von 10 % im zweiten Jahr und von etwa 5 % in jedem weiteren Jahr. Bei K a t z , M i l l s und C i s n e r o s liegt die Sterblichkeit im ersten Jahr bei 45 % und innerhalb von fünf Jahren bei 84 %. Als häufigste Todesursachen in den ersten Jahren nach dem Infarkt werden Herz-Insuffizienz, Recidivinfarkt und Embolie angenommen (S t e i n).

Ein erneuter Infarkt tritt im allgemeinen am häufigsten im ersten und zweiten Jahr nach dem akuten Ereignis ein (M c M i c h a e l).

Die Gefahr des Recidivs besteht in geringerem Maße bei den seltenen Fällen, wo der Thrombosierung der Coronarien keine Atherosklerose, sondern traumatische Schädigung, Allergie oder Coronariitis zu Grunde liegen.

5) Wirksamkeit und Kontrolle der A-K-Behandlung

Da in der Mehrzahl der Fälle die Thrombose das auslösende Moment des Infarkts darstellt und die Thromboembolie eine seiner

häufigsten und bedrohlichsten Komplikationen bildet, versucht man seit einigen Jahren, durch gerinnungshemmende Therapie mit Antikoagulantien eine Prophylaxe und eine Verbesserung der Überlebenschancen im akuten Stadium und in der Folgezeit zu erreichen.

Die Antikoagulantien ermöglichen eine temporäre und gesteuerte Herabsetzung der Gerinnungstendenz, und zwar geschieht das bei Dicumarol-Präparaten durch Hemmung der Bildung der Faktoren der Vorphase und ersten Phase der Blutgerinnung, vorwiegend in der Leber. Die Heparine und Heparinoide dagegen greifen in sämtliche Phasen der Blutgerinnung als Antithromboplastin und Antithrombin gerinnungshemmend, außerdem retraktionshemmend und fibrinolysefördernd ein. Im Gegensatz zu den Dicumarol-Präparaten wirken sie mit sehr geringer Latenz und verlieren ihre Wirksamkeit bei oraler Zuführung. Beiden A-K-Typen werden außer der gerinnungshemmenden coronardurchblutungsfördernde Eigenschaften zugeschrieben. Einen Maßstab für die Wirksamkeit der A-K haben wir in der Messung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Die Methoden der Gerinnungsbestimmung richten sich nach der Art des angewandten Anticoagulans. Die Wirkung der bei der Dauertherapie verwandten Dicumarole wird durch sogenannte Einphasenmethoden erfaßt.

Das Prinzip besteht darin, alle bekannten Faktoren, mit Ausnahme des zu bestimmenden, konstant zu halten, bzw. im Überschuß zuzugeben. Es wird die Zeit gemessen, die erforderlich ist, um eine zur Auslösung der Gerinnung ausreichende Menge Prothrombin in Thrombin umzuwandeln. Man zieht dann Schlüsse auf die Konzentration des zu bestimmenden Faktors. Diese erst-

malig von Q u i c k zur Bestimmung des Prothrombins angewandte Methode, ist heute die gebräuchlichste zur Überwachung gerinnungshemmender Maßnahmen.

Da Thromboplastin (Thrombokinase) der entscheidende Reaktionsteilnehmer ist, wird die Untersuchungsmethode als Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick bezeichnet. Die erhaltenen Werte, die sogenannten Quick-Werte, werden auf Prozente der Norm bezogen. Sie können aus Venen- und Kapillar-Blut (Modifikation nach H a r t e r t) bestimmt werden.

Entsprechend dem unterschiedlichen Angriffspunkt der Heparine im Gerinnungssystem wird deren Wirkung durch andere Methoden erfaßt, und zwar durch Gesamtgerinnungsbestimmungen (z.B. Heparintoleranz-Test, Thrombelastogramm), durch Antithrombinbestimmung, besonders von Antithrombin II und durch Retraktionsmessung. Für die Überwachung der Heparin-Therapie ist die Bestimmung des Antithrombin II am wichtigsten, da Heparin vorwiegend als Antithrombin wirkt (B e l l e r).

Ziel der A-K-Behandlung, der zur Zeit einzig wirksamen vorbeugenden Maßnahme zur Verhütung von Herz-Infarkten, ist eine konstante Verringerung des Gerinnungspotentials auf einen Quick-Wert zwischen 10 % und 30 %, der sogenannten "thrombosefreien Zone" (M a t i s).

6) Kritik der Erfolgsbeurteilung

Die Beurteilung des Erfolges oder Mißerfolges der A-K-Dauerbehandlung kann nach folgenden Gesichtspunkten geschehen:

1) Zahl und Zeitpunkt der Todesfälle aller Ursachen, besonders aber derjenigen durch Herz- und Kreislaufversagen und hier wie-

der besonders derjenigen durch Reinfarkt.

2) Häufigkeit und Zeitpunkt von Reinfarkten verschiedener Art und Schwere.

3) Allgemeiner Gesundheitszustand, besonders in Hinsicht auf Dyspnoe, Angina pectoris und Arbeitsfähigkeit (Working Party On Anticoagulant Therapy).

Der Erfolg einer A-K-Dauerbehandlung ist insofern schwer zu beurteilen, als man nicht genau feststellen kann, in welchem Prozentsatz der Infarkt durch eine Thrombose ausgelöst wurde, also in welchem Maße durch A-K nicht zu beeinflussende Krankheitsursachen, wie stenosierende Atherosklerose, Coronariitis, Allergie für den akuten Infarkt verantwortlich sind.

Für manche Autoren liegt der Hauptgrund der Ablehnung der A-K-Therapie in der Annahme, daß durch sie zwar venöse, nicht aber arterielle Thrombosen zu beeinflussen sind (Bjerkedal). Diese Auffassung stützt sich auf die unterschiedliche Ätiologie der beiden Thromboseformen, da die erste hauptsächlich durch Stase, die zweite aber primär durch Gefäßschädigung hervorgerufen wird (McMichael, Seaman).

Bei einer kritischen Beurteilung muß man auch die Gefahren berücksichtigen, die durch die erniedrigte Gerinnungsfähigkeit des Blutes bedingt werden. Blutungen von klinischer Bedeutung ergeben sich nur in einer geringen Anzahl der Fälle. Nach einer neueren Arbeit (Pastor, Resnick und Rodman) ereignen sie sich bei 2 - 10 % der Patienten. Andererseits bedeuten die kleinen Verletzungen des Alltags und ganz besonders Unfälle aller Art für einen Patienten mit einem Quick-Wert zwischen 10 und 30 % eine ungleich höhere Gefahr als für

Menschen mit normalem Gerinnungspotential.

Eine Beurteilung der A-K-Dauerbehandlung ist nur möglich, wenn man eine behandelte Gruppe mit einer Kontrollgruppe vergleicht. Es ist darauf zu achten, daß zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Zustand des Herzens vor dem Infarkt, komplizierende Zweiterkrankungen, Lokalisation des Infarkts und Schwere des akuten Krankheitsbildes bestehen. Um eine Inhomogenität zu vermeiden, wird die Einteilung der Patienten in A-K-Gruppe und Kontrollgruppe am besten alternierend vorgenommen. Gegen diese vom wissenschaftlichen Standpunkt aus gesehen optimale Patientenauswahl bestehen verständlicherweise Bedenken bei denjenigen Ärzten, die von dem Nutzen der Antikoagulantien-Therapie überzeugt sind und diesen Vorteil daher möglichst vielen Patienten zukommen lassen möchten.

Einer großen Zahl positiver Beurteilungen der A-K-Behandlung steht eine weit geringere Zahl (Rosenberg, Malach, sowie Gumpert) negativ beurteilender Arbeiten gegenüber, unter denen die von Hilden, Harvald und Lund von besonderem Interesse ist. Auffällig an der dänischen Statistik ist die hohe Blutungsfrequenz von 19 %. Die Gerinnungsfähigkeit soll bei 85 % der Bestimmungen im therapeutischen Bereich gelegen sein. Die Kontrollgruppe ist als vergleichbar anzusehen, so daß die negativen Ergebnisse nicht auf methodische Mängel oder statistische Fehlschlüsse zurückgeführt werden können.

Es läßt sich entnehmen, daß ein Urteil über den Wert der Antikoagulantien-Dauerbehandlung nach Herz-Infarkt noch nicht

eindeutig gefällt ist. Man wird noch eine beträchtliche Menge Zeit, Arbeit und Erfahrung benötigen, um zu einem endgültigen Ergebnis zu gelangen.

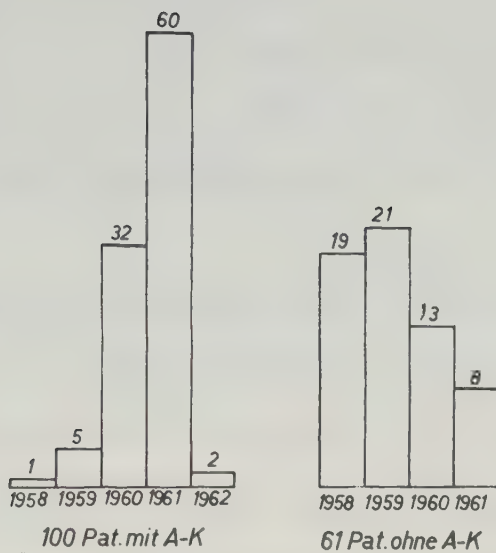
II. Teil

1) Anlage der Studie und Patientengut

Die folgende Studie umfaßt Beobachtungen an insgesamt 161 Patienten. Davon gehören 100 Patienten der Gruppe mit A-K-Dauerbehandlung an, 61 Patienten der Kontrollgruppe. Es sei vorausgeschickt, daß die beiden Gruppen nicht durch alternierende Patientenauswahl entstanden sind, da bei den Ärzten moralische Bedenken dagegen sprachen.

Bei den 100 Patienten der Gruppe mit A-K-Behandlung (I. Gruppe) handelt es sich um Herz-Infarkt Kranke, bei denen die A-K-Therapie während der stationären Behandlung der akuten Erkrankung in der medizinischen Universitätsklinik eingeleitet und nach Entlassung ambulant in der medizinischen Universitätspoliklinik weitergeführt wurde. Bei hausärztlicher Behandlung des Infarkts wurde nach Stellung der Diagnose mit der A-K-Therapie begonnen. Die hier beobachteten Patienten wurden in der Zeit von 1958 bis Anfang 1962 in die Sondersprechstunde für A-K-Behandlung, die seit 1958 in der medizinischen Universitäts-Poliklinik durchgeführt wird, übernommen. Die Anzahl der pro Jahr während der betreffenden Zeit übernommenen Patienten ist in Abbildung 1 dargestellt. Die für diese Studie ausgewertete Beobachtungszeit endete am 1. März 1963.

Die Patienten suchten die Poliklinik in zwei- bis dreiwöchigen Abständen auf, wobei nicht nur die Gerinnungsverhältnisse überprüft, sondern auch alle für eine Allgemeinüberwachung not-



Abb, 1

wendigen Untersuchungen durchgeführt wurden. Als Anticoagulans erhielten die Patienten überwiegend Phenprocoumon (Marcumar^(R)). Die Überprüfung der Gerinnungsverhältnisse erfolgte durch Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick, und zwar durch eine nach Hartert modifizierte Methode aus Kapillarblut. Bei 75 % der Bestimmungen lag der Quick-Wert innerhalb der therapeutischen Breite von 10-30 %. Sicher therapiebedingte, gefährliche Blutungen traten während der Beobachtungszeit nicht auf.

Die 61 Patienten ohne A-K-Behandlung (II. Gruppe) befanden sich in der Zeit von 1958-1961 wegen eines Herz-Infarkts in

stationärer Behandlung der medizinischen Universitätsklinik. Ihre zahlenmäßige Verteilung auf die betreffenden Jahre zeigt Abbildung 1. Bei ihnen war entweder bei der stationären Behandlung aus verschiedenen Gründen keine A-K-Therapie eingeleitet worden, oder eine Fortsetzung derselben wurde von den betreffenden Hausärzten nicht für erforderlich gehalten. Das weitere Schicksal dieser Patienten wurde bis zum 1. März 1962 durch Anfragen bei den Hausärzten oder durch Wiedereinbestellung in die Klinik ermittelt.

Die Patienten beider Gruppen stammen aus demselben Einzugsgebiet und aus entsprechenden Bevölkerungskreisen. Ein Unterschied besteht von vornherein dadurch, daß die Patienten der I. Gruppe durch den regelmäßigen Besuch der Sondersprechstunde unter ständiger ärztlicher Kontrolle standen, während den Patienten der II. Gruppe die Intensität der ärztlichen Überwachung nach eigenem Gutdünken überlassen war.

2) Vergleichbarkeit der beiden Gruppen

Die nun folgende Analyse des Patientenmaterials bezüglich vor dem Infarkt bestehender Pathologica und der Art des Infarktereignisses selbst soll die Vergleichbarkeit der Gruppen in diesen wichtigen Aspekten demonstrieren.

Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter und durchschnittlicher Beobachtungszeit.

	Pat.mit A-K	Pat.ohne A-K
Gesamtzahl	100	61
männlich	89 %	47 = 77 %
Durchschnittsalter	56,6 J	59,8 J
Beobachtg.-Mon./Pat.	23,5	26,4

A-K = Antikoagulantien-dauerbehandlung

Tabelle 1

In der I. Gruppe sind 89 % der Patienten männlich, das Durchschnittsalter beträgt 56,6 Jahre und die Zahl der Beobachtungsmonate pro Patient beläuft sich auf 23,5. In der II. Gruppe sind 77 % der Patienten männlich, das Durchschnittsalter beträgt 59,8 Jahre und die Zahl der Beobachtungsmonate 26,4.

In Abb. 2 werden vor dem Infarkt bestehende Krankheiten, die von entscheidender Bedeutung für seine weitere Prognose sind, vergleichend dargestellt. (Seite 16)

Der beobachtete Infarkt war bei den Patienten der I. Gruppe in 11 % ein Recidivinfarkt, bei den Patienten der II. Gruppe in 10 %. In der I. Gruppe bestand eine Angina pectoris vor dem Infarkt bei 36 %, in der II. Gruppe bei 46 % der Patienten. 47 % der Patienten der I. Gruppe und 41 % der Patienten der II. Gruppe hatten vor dem Infarkt eine Hypertonie.

Eine Fett-Stoffwechselstörung (Hyperlipidaemie, Hypercholesterinaemie) bestand bei den Patienten der I. Gruppe in 19 %, bei den Patienten der II. Gruppe in 26 % der Fälle. Einen Diabetes mellitus hatten 6 % der Patienten der I. Gruppe und 5 % der Patienten der II. Gruppe.

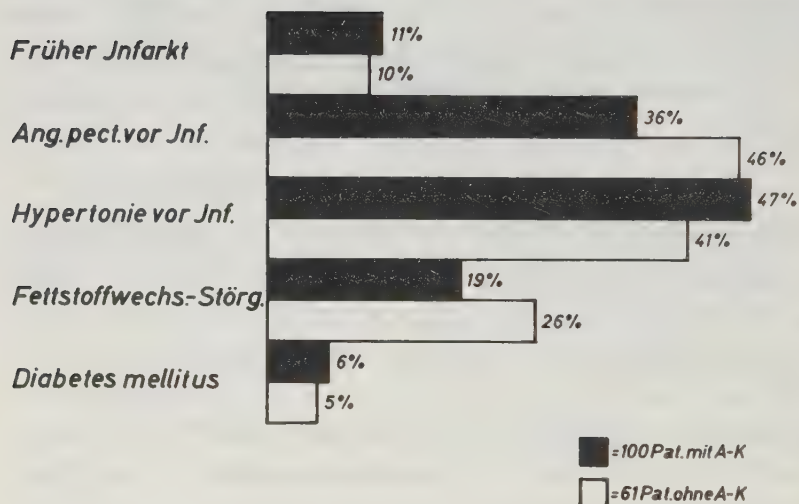


Abb. 2

Betrachten wir das Infarktereignis, das den Anlaß zur Einleitung der A-K-Dauertherapie gab, so finden wir in Hinblick auf ein akutes Infarktereignis, Schock und Herzinsuffizienz, sowie Infarktlokalisation nur in der Anzahl der Vorderwandinfarkte einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Gruppen ($t = 2,29/2,5 > p > 1$).

In der I. Gruppe hatten 87 % der Patienten ein akutes Infarktereignis, in der II. Gruppe 93,4 %. Schock und Herzinsuffizienz bestanden in der I. Gruppe bei 16 %, in der II. Gruppe bei 26,2 %.

	100 Pat. mit A-K	61 Pat. ohne A-K
akutes Inf.-Ereignis	87 %	57 = 93,4 %
Schock u. Herzinsuff.	16 %	16 = 26,2 %
nicht penetr. Infarkte	20 %	10 = 16,4 %
Vorderwandinfarkte	39 %	35 = 57,3 %
Hinterwandinfarkte	38 %	15 = 24,6 %
Septuminfarkte	3 %	1 = 1,6 %

Tabelle 2

Die Anzahl der nicht penetrierenden Infarkte betrug in der I.Gruppe 20 %, in der II.Gruppe 16,4 %, die der Vorderwandinfarkte betrug in der I.Gruppe 39 %, in der II.Gruppe 57,3 %. Hinterwandinfarkte hatten in der I.Gruppe 38 %, in der II.Gruppe 24,6 %. Ein Septuminfarkt bestand in der I.Gruppe bei 3 %, in der II.Gruppe bei 1,6 %.

Die Vergleichbarkeit bleibt trotz der deutlich höheren Zahl der Vorderwandinfarkte in der II.Gruppe bestehen, da man allgemein annimmt, daß die Prognose eines Infarktes mehr durch die Größe als durch den Sitz der Nekrose beeinflusst wird.

Manche Autoren (B o c k e l) finden eine gering erhöhte Sterblichkeit beim Vorderwandinfarkt, andere (S o m o z a und W i l l e n s) finden diese beim Hinterwandinfarkt.

3) Ergebnisse der Beobachtungszeit

Wie schon aus Tabelle 1 ersichtlich ist, beträgt die durchschnittliche Beobachtungszeit in beiden Gruppen rund 25 Monate. Die Anzahl der Todesfälle und Reinfarkte (gesicherte und wahr=

scheinliche) während dieser Zeit ist aus Tabelle 3 zu ersehen.

	100 Pat. mit A-K	61 Pat. ohne A-K
Todesfälle	8 %	15 = 24,6 %
cardiale Todesfälle	3 %	9 = 14,7 %
Reinfarkte	5 %	12 v.57= 21 %
Reinfarkte/100 Beh.-Mon.	0,21	0,74
Reinf. im 1.Jahr/100 Beh.-Mon.	0,17	1,4
Ang. pect. nach Inf.	47 %	64,5 %
Herzinsuff. nach Inf.	35 %	41,0 %
arbeitsfähig nach Inf.	29 %	38,6 %

Tabelle 3

In der I.Gruppe starben während der Beobachtungszeit 8 % der Patienten, in der II.Gruppe 24,6 %. Bei 3 % der Patienten der I.Gruppe und bei 14,7 % der Patienten der II.Gruppe war der Tod cardial bedingt. Reinfarkte erlitten in der I.Gruppe 5 %, in der II.Gruppe 21 % der Patienten. Die Anzahl der Reinfarkte/100 Behandlungsmonate betrug in der I.Gruppe 0,21, in der II.Gruppe 0,74. Die Anzahl der Reinfarkte im 1.Jahr/100 Behandlungsmonate war 0,17 in der I.Gruppe und 1,4 in der II. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der cardialen Todesfälle ($2,5 > p > 1$) und der Reinfarkte ($p < 0,5$). Da der wichtigste Maßstab für den Erfolg einer A-K-Dauerprophylaxe im Prozentsatz der Reinfarkte besteht, wurde dieser einer besonderen Differenzierung unterzogen. Für die Anzahl der Reinfarkte/100 Behandlungsmonate ergibt sich ein geringerer Unterschied zwischen den beiden Gruppen als für die Anzahl der Reinfarkte im 1.Jahr/100 Behandlungsmonate, bei

letzterem ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,1$).

Tabelle 3 bringt gleichzeitig eine Aufstellung des Zahlenverhältnisses von Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Arbeitsfähigkeit nach dem Infarkt. In der I.Gruppe hatten 47 % der Patienten eine Angina pectoris, in der II.Gruppe 64,5 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Eine Herzinsuffizienz hatten 35 % der Patienten der I. und 41 % der Patienten der II.Gruppe. Die Arbeitsfähigkeit nach dem Infarkt liegt bei den Patienten der I.Gruppe bei 29 %, bei den Patienten der II.Gruppe bei 38,6 %.

Die Überlebenskurve der Patienten beider Gruppen über 36 Monate, die die Gesamttodesfälle und die cardialen Todesfälle getrennt berücksichtigt, sind in Abb. 3 dargestellt.

In der I.Gruppe beträgt die Anzahl der Überlebenden nach dem ersten Jahr 96 %, nach dem zweiten Jahr 93 %, nach dem dritten Jahr 88 %. In der II.Gruppe liegt der Prozentsatz der Überlebenden deutlich niedriger.

Nach dem ersten Jahr sind es 87 %, nach dem zweiten Jahr 82 %, nach dem dritten Jahr 71 %.

Tabelle 4 und 5 zeigen Ursache und Zeitpunkt der Todesfälle in beiden Gruppen. Es findet sich eine Häufung der cardialen Todesfälle während des ersten Beobachtungsjahres. Sie ist in der II.Gruppe besonders deutlich.

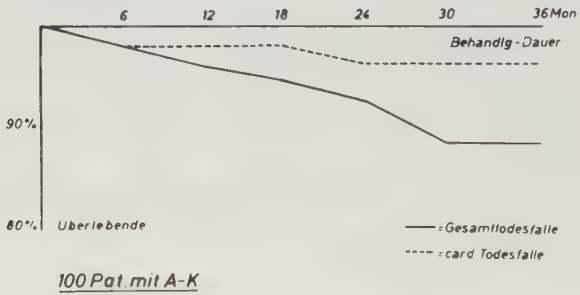
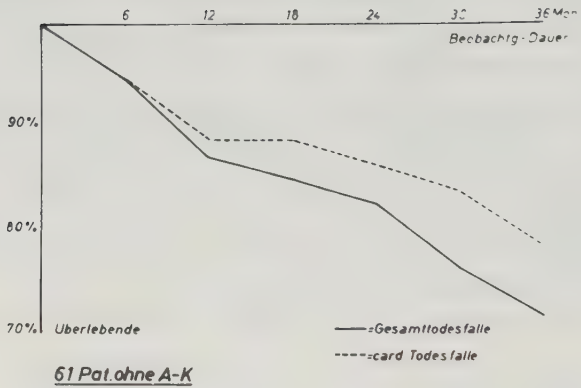


Abb. 3

Patient	Mon.nach Infarkt	Todesursache
St.W.	2	gesicherter Reinfarkt
B.H.	5	plötzlicher Herztod
J.E.	10	Encephalomalazie
K.J.	13	cerebr. Tod bei Zustand nach Hirnverletzung
Sch.J.	13	Bronchial-Carcinom
H.K.	22	dekomp. Aorteninsuff.
U.O.	30	Gehirnblutung nach Verkehrsunfall
J.O.	46	zent. Herz-u.Kreislaufversagen bei frischer Hirnerweichung

100 Pat. mit A-K

Tabelle 4

Patient	Mon.nach Infarkt	Todesursache
Th.H.	4	arterielle Thrombose
T.J.	5	akute Herzinsuffizienz
T.N.	6	akutes Herzversagen
Th.F.	10	gesich. Reinfarkt
B.H.	10	gesich. Reinfarkt
Sch.F.	11	Magen-Carcinom
H.J.	12	Apoplexie
H.E.	16	Becken-Carcinose
B.A.	19	gesich. Reinfarkt
K.G.	28	wahrsch. Reinfarkt
B,H.	30	Magen-Carcinom
P.M.	33	plötzl. Herzstillstand
L.K.	unbek.	unbekannt
Sch.Ch.	unbek.	unbekannt
N.E.	unbek.	unbekannt

Tabelle 5

61 Pat. ohne A-K

III. T e i l

=====

1) Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die vergleichende Aufstellung der Gesamttodesfälle, der cardialen Todesfälle und der Reinfarkte zeigt bei allen Unterabteilungen in der I. Gruppe deutlich günstigere Ergebnisse. Auffällig ist die Häufung von cardialen Todesfällen im ersten Jahr der Beobachtung bei der II. Gruppe. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (W o r k - i n g P a r t y o n A n t i c o a g u l a n t T h e r - a p y . B j e r k e l u n d), die angeben, daß die A-K-Dauertherapie in der frühen Zeit nach dem akuten Infarkt ereignis am wirkungsvollsten ist. Es ist wohl kaum möglich, die erhöhte Sterblichkeit der Patienten der II. Gruppe während des ersten Beobachtungsjahres auf das plötzliche Absetzen der A-K, die fast alle Patienten während des Klinikaufenthaltes erhielten, zurückzuführen. In diesem Fall müßte sich nämlich eine Häufung der Todesfälle in den ersten Monaten nach Klinikentlassung zeigen. Die beobachteten Todesfälle verteilen sich aber gleichmäßig über das ganze Jahr.

Bei Betrachtung der Tabellen 4 und 5, die Ursache und Zeitpunkt der Todesfälle in beiden Gruppen darstellen, ist die Feststellung interessant, daß in der II. Gruppe von 12 bekannten Todesursachen nur drei nicht cardial waren, während in der I. Gruppe von 8 Gesamttodesfällen 5 eine nicht cardiale Ursache hatten. Auch in der I. Gruppe ereigneten sich die cardialen

Todesfälle in den ersten Monaten der Behandlung.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren (Working Party On Anticoagulant Therapy) fanden wir, daß die A-K-Therapie auch die cardiale Leistungsfähigkeit der Patienten nach dem Infarkt günstig beeinflußt. Die Patienten der I. Gruppe hatten in einem niedrigeren Prozentsatz Angina pectoris und Herzinsuffizienz als die Patienten der II. Gruppe. Statistisch signifikant ist der Unterschied nur in der Häufigkeit der Angina pectoris. Es besteht eine Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen und den Werten für die Arbeitsfähigkeit nach dem Infarkt. Diese liegt nämlich in der I. Gruppe um fast 10 % niedriger als in der II. Gruppe. Diese Tatsache können wir uns nur schwer erklären, da in beiden Gruppen gleiche Beobachtungszeit und gleiches Durchschnittsalter vorlagen.

Blutungen, die eine Klinikeinweisung notwendig machten, traten während der Beobachtungszeit nicht auf. Wohl wurden einige geringfügige Hämaturien beobachtet. Um ein Maß für die Seltenheit ernsthafter Blutungen zu geben, soll hier kurz über die Erfahrungen aus der A-K-Sondersprechstunde der Marburger medizinischen Poliklinik berichtet werden. Am 1. April 1963 standen dort 247 Patienten in Behandlung, davon waren 187 Herzinfarkt-Patienten. An diesem Stichtag überblickte man 3854 Behandlungsmonate. Während dieser Zeit traten folgende, zur Klinikeinweisung führende Blutungen auf.

- 1.) Patient B. - Epistaxis, Einweisung zur lokalen Blutstillung. Letzter Quickwert 44 %.

- 2.) Patient J. - Epistaxis, nach 20 mg Konaktion durch den Hausarzt keine Blutstillung. Hb: 9g% - Letzter Quickwert 21 %.
- 3.) Patient M. - Blutung nach Zahnextraktion. Letzter Quickwert 32 %.
- 4.) Patient Ma. - Großes Hämatom am Gesäß nach Sturz von der Treppe. Letzter Quickwert 23 %.
- 5.) Patient R. - Blutung nach Zahnextraktion. Letzter Quickwert 32 %.
- 6.) Patient E. - Teerstuhl bei ambulanter Einleitung der A-K-Behandlung. Röntgen: ohne Befund. Letzter Quickwert 10 %.
- 7.) Patient G. - Hämaturie. Intravenöses Pyelogramm: wahrscheinlich Nierentuberkulose. Letzter Quickwert: 23 %.
- 8.) Patient U. - Cerebrale Blutung, subdurales Hämatom, Kopfschwellen-Hämatome nach Verkehrsunfall mit Commotio cerebri, tödlicher Ausgang. Letzter Quickwert 10 %.

Man sieht, daß die Hälfte der Blutungen durch exogene Ursachen ausgelöst wurde. Eine weitere war wahrscheinlich durch eine Zweiterkrankung bedingt. Bei zwei weiteren Patienten lag der Quickwert unter dem therapeutischen Bereich. Diese Angaben zeigen, wie niedrig die Zahl der Blutungen ist, die allein durch eine regelrecht durchgeführte A-K-Therapie entsteht.

Diese Studie wurde zusammengestellt, um den günstigen Eindruck, den man von der Einrichtung der A-K-Sprechstunde hat, zu verifizieren. Man darf aus den hier vorliegenden günstigen Ergebnissen keinen endgültigen Schluß über den Wert der A-K-Therapie ziehen, da eine Kontrollgruppe, der Placebo-Präparate

verabreicht wurden, fehlte und nur ein relativ kleines Zahlenmaterial ausgewertet werden konnte. Da die Patienten der II. Gruppe nicht unter der gleichen intensiven ärztlichen Kontrolle standen wie die der I. Gruppe, kann man nicht beurteilen, ob die günstige Entwicklung in der I. Gruppe, die sich sowohl in der Mortalität als auch in der Reinfarkthäufigkeit zeigt, allein eine Wirkung der Antikoagulantien-Prophylaxe ist, oder ob ständige Überwachung und Beratung dieser Patientengruppe hier eine entscheidende Rolle spielen. Die bisherigen guten Ergebnisse, die mit denen vieler Autoren übereinstimmen, rechtfertigen jedoch die Bemühungen und sprechen für eine Fortführung der Behandlung.

2) Diskussion der Ergebnisse anderer Autoren

Um zu zeigen, wie sehr die Meinungen über den Wert der A-K-Dauerprophylaxe noch auseinandergehen, obwohl diese Therapie schon seit fast 20 Jahren durchgeführt wird, soll hier berichtet werden, wie von zwei wichtigen Arbeiten der letzten Jahre die eine ein negatives Urteil, die andere ein positives über die A-K-Behandlung fällt.

Die dänische Arbeit von H i l d e n , H a r v a l d , L u n d (1962) umfaßt 145 mit A-K und 170 mit Placebopräparaten behandelte Patienten. Das Geburtsdatum bestimmte, wer in die A-K-Gruppe und wer in die Vergleichsgruppe kam. Die Patienten wurden in je zwei Altersgruppen unterteilt, die eine umfaßte die Patienten unter 60, die andere die über 60 Jahre. Die A-K-Dosis wurde auf der Basis der Prothrombin-Proconvertin-Bestimmung nach O w r e n und A a s alle 1 - 4 Wochen

neu festgelegt. Der Prothrombin-Proconvertin-Wert lag in 85 % der Zeit innerhalb des gewünschten Bereichs. Auch bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde die Gerinnungsbestimmung in ungefähr gleichen Zeitabständen vorgenommen. Die beiden Gruppen sind vergleichbar in Bezug auf Alter, vorangegangene Infarkte, Diabetes mellitus und Arbeitsfähigkeit.

Im ersten Jahr der Behandlung finden sich weniger Todesfälle und Reinfarkte in der A-K-Gruppe. Eine statistische Signifikanz erreicht dieser Unterschied aber nur für die Zahl der Reinfarkte in der Untergruppe der Patienten über 60 Jahre. Zwei und mehr Jahre nach Beginn der Behandlung besteht zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mehr, weder in Bezug auf die Zahl der Reinfarkte noch der Todesfälle. Die Überlebensrate beider Gruppen ist gleich. Einen deutlichen Unterschied fanden die dänischen Autoren in der Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen (10 Fälle in der A-K-Gruppe, 28 in der Vergleichsgruppe). Die Zahl der Blutungen liegt mit 53 bei 145 Patienten der A-K-Gruppe (8 von 170 Patienten der Kontrollgruppe) ungewöhnlich hoch.

Aus den angeführten Ergebnissen schließen die dänischen Autoren, daß ein Einfluß der A-K-Therapie auf die Spätprognose des Infarkts unbedeutend oder nicht vorhanden sei. Sie verweisen auf die Nachteile der Behandlung, besonders auf die Blutungsgefahr, aber auch auf den nicht unbeträchtlichen Aufwand an Zeit und Geld. Wegen sich widersprechender Ergebnisse der verschiedenen Autoren sei es auch nicht möglich, eine bestimmte Patientengruppe zu isolieren, für die die A-K-Therapie indiziert ist. Einen weiteren Nachteil sehen die Autoren in der

allgemeinen Unklarheit über die wünschenswerte Dauer der Behandlung.

Die Studie der Working Party on Anti-coagulant Therapy (1959) umfaßt Beobachtungen an insgesamt 383 Patienten. Durch alternierende Auswahl wurden 195 Patienten der A-K-Gruppe (high dosage group) und 188 Patienten der Kontrollgruppe (low dosage group) zugeordnet. Die Patienten beider Gruppen kamen in 2-3wöchigen Abständen zur ärztlichen Kontrolle in die Klinik. Alle drei Monate fand eine gründliche Allgemeinuntersuchung statt. Die Gerinnungszeit wurde mit dem Quick-Test bestimmt. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen für die A-K-Therapie. Sowohl bei Betrachtung des gesamten Patientenguts als auch der beiden Altersgruppen (Patienten unter und über 50 Jahre) findet man eine statistisch signifikante Reduzierung der Reinfarkte. Besonders groß erscheint der Behandlungserfolg bei Patienten unter 55 Jahren und solchen mit einem oder mehreren vorangegangenen Infarkten. Bedeutend niedriger als in der Kontrollgruppe ist auch die Zahl der Todesfälle in der A-K-Gruppe. Der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant. Der Unterschied in der Todesrate ist am deutlichsten in den ersten sechs Monaten der Beobachtungszeit, der Unterschied in der Reinfarkt-Häufigkeit ist dagegen mindestens zwei Jahre lang deutlich. Männer scheinen im allgemeinen besser auf die Behandlung anzusprechen als Frauen. In der A-K-Gruppe wurden mehr Männer während der Beobachtungszeit arbeitsfähig als in der Kontrollgruppe. Dagegen war die Zahl der Männer mit Angina pectoris in der letzteren Gruppe höher. Nach plötzlichem Absetzen der A-K bei den Patienten, die der Kon=

trollgruppe zugeteilt wurden, beobachtete man keine vermehrte Infarkthäufigkeit. Während der Beobachtungszeit traten bei den 195 Patienten der A-K-Gruppe insgesamt 48 Blutungen auf, von denen aber keine als gefährlich anzusehen war. Die Autoren ziehen aus diesen Ergebnissen die Folgerung, daß die A-K-Dauertherapie eine nützliche, wenn auch in ihrer Wirkung begrenzte Nachbehandlung der Infarktkranken darstellt.

3) Allgemeine Fragen der A-K-Therapie

Schon 1947 veröffentlichten N i c h o l und F a s s e t den ersten Bericht über Dauerbehandlung mit Dicumarol zur Verhütung recidivierender Coronararterien-Thrombosen.

Während die Wirksamkeit der A-K bei der Behandlung venöser Thrombosen schon lange außer Zweifel steht, ist ihr Nutzen für die Therapie und Prophylaxe arterieller Thrombosen bis heute noch nicht gesichert. Die Lösung dieser Frage wird dadurch erschwert, daß weder die Entstehung der arteriellen Thrombose noch der Wirkungsmechanismus der A-K im einzelnen bekannt sind. Viele der Autoren, die eine Wirksamkeit der A-K bei der arteriellen Thrombose verneinen (B j e r k e l u n d), beziehen sich auf den andersartigen Entstehungsmechanismus der venösen und der arteriellen Thrombose.

Während die venöse Thrombose primär durch Stase bedingt ist, basiert die Entstehung der arteriellen Thrombose auf pathologischen Veränderungen der Intima, auf atheromatösen Plaques und Ulcerationen und dem örtlichen Freiwerden von Thromboplastin. Letzteres wird besonders betont durch die Tatsache, daß sich auch bei Patienten mit guter A-K-Einstellung und sogar bei Pa-

tienten mit Hämophilie Myocard-Infarkte ereignen (B o i v i n 1954, B o r c h g r e v i n k 1959, S t e w a r t und A c h e r o n 1957).

Solche Beobachtungen lassen ernste Zweifel daran aufkommen, daß A-K eine lokale, arterielle Thrombose bei zerstörter Intima verhindern können. Nach G i l c h r i s t und T u l l o c h ist auch die Bildung wandständiger Thromben über dem Infarkt bei mit A-K behandelten Patienten fast genauso häufig wie bei nicht behandelten.

Die meisten Autoren nehmen an, daß die Wirksamkeit der A-K auf der Hemmung von Faktoren der Blutgerinnung beruht. Es wird auch ein Einfluß der A-K auf Thrombocytenhaushalt und Thrombocytenadhäsion, sei es direkt oder indirekt, diskutiert (S e a m a n). Von mehreren Seiten werden die Behandlungserfolge mit A-K beim Herzinfarkt mehr auf ihre coronarerweiternde Wirkung als auf ihren gerinnungshemmenden Effekt zurückgeführt (M a t i s und S c h e e l e). Nach W r i g h t und anderen Autoren liegt der Sinn der A-K-Behandlung primär in der Reduzierung thromboembolischer Erkrankungen. Sie soll außerdem eine Thrombusapposition und damit die weitere Ausdehnung einer Infarktnekrose verhindern. Auch die Bildung von Herzwandthromben, die zu sekundären Thromboembolien führen können, soll verhütet werden.

Ihre Wirksamkeit für die Prophylaxe arterieller Thrombosen ist noch umstritten. Die A-K-Therapie ist indiziert als Infarktprophylaxe bei Patienten mit Coronarsklerose und Angina pectoris. Eine solche Indikation besteht nach W r i g h t (1960) bei 1 % der Gesamtbevölkerung.

Über die optimale Dauer der A-K-Therapie bestehen sehr entgegengesetzte Ansichten. Während O w r e n und andere Autoren es für wünschenswert halten, eine A-K-Dauerprophylaxe schon bei Patienten mit Angina pectoris zu beginnen und nach einem etwaigen Infarkt lebenslänglich fortzuführen, sind viele andere Kliniker heute geneigt, die A-K-Therapie nach 6 - 12 Monaten auslaufen zu lassen. Aus vielen Arbeiten (W o r k i n g P a r t y O n A n t i c o a g u l a n t T h e r a p y , B j e r k e l u n d) geht hervor, daß die Wirksamkeit der A-K in den ersten Monaten nach dem akuten Ereignis am besten ist. M c M i c h a e l schließt aus dieser Beobachtung, daß die Erfolge der A-K-Behandlung nicht durch Verhütung arterieller Thrombosen bedingt sein können, da er keinen Grund sieht, warum deren Wirksamkeit in dieser Beziehung nach einigen Monaten aufhören sollte. Er nimmt an, daß die beobachteten Erfolge in den ersten Monaten irgendwie mit der Heilungsphase des akuten Infarkts in Verbindung stehen müssen, bzw. daß sie durch Reduzierung venöser Thrombosen und Lungenembolien bedingt sind, die ja in der frühen Zeit nach dem Infarkt gehäuft auftreten.

Eine lebenslängliche A-K-Prophylaxe bringt neben dem medizinischen Problem der Wirksamkeit auch psychologische und wirtschaftliche Probleme mit sich. Bei einer jahrelangen Fortführung der differenten A-K-Therapie liegt die Gefahr nahe, daß der Patient sich von der Gerinnungskontrolle und den gerinnungshemmenden Tabletten seelisch abhängig macht. Das wirtschaftliche Problem liegt primär in der Notwendigkeit großer Laboratorien mit dem dazugehörigen Personal. Auch die zeitliche Belastung der Patienten durch die häufigen Gerinnungskon-

trollen und der damit verbundene Verlust an Arbeitszeit sind zu bedenken.

Eine andere ungeklärte Frage ist die, ob nach plötzlichem Absetzen der A-K eine erhöhte Infarktrate zu beobachten ist. Autoren, die diese Frage bejahen (R e n s c h l e r , M c M i c h a e l), fordern ein mehrwöchiges "Ausschleichen" der Behandlung, wenn diese beendet werden soll.

Aus vielen Arbeiten geht hervor, daß die Patienten nach Alter und Geschlecht verschieden gut auf A-K-Behandlung anzusprechen scheinen. Auch eine Abhängigkeit von der Vorgeschichte, z.B. von vorausgegangenen Infarkten wird beobachtet. So findet man in der Arbeit der W o r k i n g P a r t y o n A n - t i c o a g u l a n t T h e r a p y bei Frauen allgemein einen schlechteren Erfolg der Behandlung als bei Männern. Bei diesen scheinen wiederum die jüngeren Patienten und die mit einem oder mehreren vorausgegangenen Infarkten besser anzusprechen.

Auch B j e r k e l u n d und M c M i c h a e l finden die besseren Ergebnisse bei den jüngeren Patienten (unter 60), H i l d e n dagegen findet diese bei den älteren Patienten (über 60).

4) Gefahren der A-K-Behandlung

Das Ziel der A-K-Behandlung ist eine so starke und konstante Verringerung des Gerinnungspotentials, daß eine intravasale Thrombenbildung unterbunden wird. Dabei darf es andererseits nicht zu Blutungen kommen. Die Aufgabe des Arztes ist also, den Quickwert möglichst gleichmäßig innerhalb der relativ schma-

len therapeutischen Breite zu halten. Ein Überschreiten derselben ist ebenso gefährlich wie ein Unterschreiten, da ein nicht genügend reduziertes Gerinnungspotential anscheinend Thrombenbildungen provoziert (M u s t a r d). Die unter den Bedingungen unzureichender Gerinnungshemmung gebildeten Gerinnselmassen neigen besonders zur Verschleppung (M a t i s). Man kann annehmen, daß manche negative Beurteilung der A-K-Therapie durch ein allgemein zu hohes Gerinnungspotential bedingt ist. Es ist also gefährlicher, nicht adaequate Dosen von A-K zu geben als gar keine.

Die Blutungsgefahr ist das gewichtigste Argument gegen die A-K-Behandlung, besonders bei der Therapie arterieller Thrombosen, da man es ablehnt, eine iatrogene hämorrhagische Diagnose bei kranken Menschen hervorzurufen, ohne sich bis jetzt eines Nutzens der Behandlung sicher zu sein. In einer neueren Arbeit (P a s t o r , R e s n i c k und R o d m a n) über ernstliche Blutungskomplikationen bei A-K-Dauertherapie wird berichtet, daß die Blutungsfrequenz bei erfahrenen Therapeuten zwischen 10 % bei stationären und 40 % bei ambulanten Patienten schwankt. Die Mehrzahl dieser Blutungen ist ohne klinische Bedeutung. Die Häufigkeit ernstlicher Blutungen variiert entsprechend von 2 - 10 %. Eine Blutungsfrequenz in dieser Höhe ist nach S t e i n ein unumgängliches Risiko der A-K-Therapie. Besonders gefährlich sind cerebrale Blutungen. Man findet in den größeren Arbeiten immer wieder durch sie bedingte Todesfälle in den A-K-Gruppen. Ihre Anzahl wird aber weit übertroffen durch tödliche Hirn- und Lungenembolien in den Kontrollgruppen.

Hämorrhagien hängen nicht nur vom Ausmaß der Gerinnungshemmung, sondern auf Grund der vasoaktiven Eigenschaften der A-K, auch vom Zustand der Gefäße ab. Deshalb besteht oft keine Kongruenz zwischen Auftreten einer Blutung und Höhe des Gerinnungspotentials. Auch durch bestimmte therapeutische Maßnahmen und Medikamente (Phenylbutazon, Antibiotica, Cortisone, Herzmittel) kann die spezifische Thromboemboliebehandlung beeinträchtigt werden, entweder im Sinne einer Steigerung oder einer Herabsetzung ihrer Wirkung (M a t i s).

Die Gefahr der A-K-Therapie liegt nicht nur in der Möglichkeit von Spontanblutungen infolge des erniedrigten Gerinnungspotentials, sondern es besteht auch eine vermehrte Blutungsgefahr bei Zweiterkrankungen wie Ulcus ventriculi und duodeni, Magencarcinom, Unfällen und Verletzungen aller Art. Alle Faktoren, die man unter dem Begriff "Stress" zusammenfaßt, können bei einem im therapeutischen Bereich liegenden Quickwert Blutungen hervorrufen (L. B. J a c q u e s). Patienten unter A-K müssen also vor Stress-Situationen (Infekte, große körperliche Beanspruchung, starke seelische Erregung) bewahrt werden. Den großen Einfluß körperlicher und geistiger Aktivität auf das Gerinnungspotential zeigt ein Fall aus der Arbeit von R e n s c h l e r . Der einzige Patient, bei dem die A-K-Dosis während eines ganzen Jahres nicht verändert zu werden brauchte, war ein Mann, der durch eine Hemiplegie nach cerebraler Embolie in seiner körperlichen Beweglichkeit stark eingeschränkt war.

Es gibt noch einige unerwünschte Nebenwirkungen der A-K, die mit ihren gerinnungshemmenden Eigenschaften nichts zu tun

haben. Sie sollen so durch ihre Vasoaktivität Gefäßschädigungen setzen. Von L a s c h wurde über eine Häufung von "akuten Abdomen" bei A-K-Therapie berichtet. D e u t s c h , F r i s c h a u f und G r ü n b e r g e r beobachteten Hautnekrosen, die besonders am 4. - 6. Tag auftraten. Diese Nebenwirkungen sind selten. Bei unserem Patientengut wurden sie nicht beobachtet.

5) Zusammenfassung

Die zunehmende Häufigkeit des Myocardinfarktes und seine immer noch hohe Mortalität von 15 - 60 % machen dieses Krankheitsbild zu einem ernsten sozialen und ärztlichen Problem. Die Grundvoraussetzung für die Entstehung eines Infarkts ist eine Atherosklerose der Coronargefäße. Das akute Infarkt-Ereignis dagegen wird in der Mehrzahl der Fälle durch eine Thrombose ausgelöst. Da man die Atherosklerose noch nicht wirksam therapieren kann, richten sich die ärztlichen Bemühungen gegen die Entstehung einer Thrombose. Zu diesem Zweck werden seit einigen Jahrzehnten A-K angewandt, deren Wirksamkeit für die Behandlung venöser Thrombosen eindeutig, für die Behandlung arterieller Thrombosen aber immer noch fraglich ist. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit diesem Problem, und zwar mit der Frage der Wirksamkeit einer A-K-Dauerprophylaxe bei Herzinfarkt-Patienten. Durch diese Behandlung sollen Reinfarkte und thrombo-embolische Komplikationen, die neben der Herzinsuffizienz die häufigsten Todesursachen nach Abklingen des akuten Krankheitsgeschehens darstellen, reduziert werden. In dem I. Teil der Arbeit wird über die Prognose, besonders die Spätprognose des Herzinfarkts,

über die verschiedenen A-K und ihre Gerinnungskontrollen, sowie über die Art der Erfolgsbeurteilung berichtet.

Der II. Teil enthält die eigenen Beobachtungen. Das Patienten-Material umfaßt 100 Patienten der A-K-Gruppe und 61 Patienten der Vergleichsgruppe. Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt 25 Monate. Es wird gezeigt, daß die beiden Gruppen in Bezug auf Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter, durchschnittliche Beobachtungszeit, Erkrankungen vor dem Infarkt, Häufigkeit eines akuten Infarktereignisses und Infarktolokalisation als vergleichbar anzusehen sind. Deutliche Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen ergeben sich nur in der Anzahl der Vorderwandinfarkte, was für die Prognose keine Rolle spielt, und in der größeren Häufigkeit von Schock und Herzinsuffizienz während des akuten Infarktereignisses in der II. Gruppe. Letzteres kann für eine Häufung schwerer Fälle mit schlechterer Prognose in dieser Gruppe sprechen. Die Ergebnisse der vergleichenden Beobachtung sprechen zugunsten der A-K-Behandlung. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl in der Anzahl der cardialen Todesfälle (3 % der Patienten der I. und 14,7 % der Patienten der II. Gruppe) wie auch in der Reinfarkt-Rate (5 % der Patienten der I., 21 % der Patienten der II. Gruppe). Die Überlebenskurve der Patienten beider Gruppen über 36 Monate zeigt eine deutlich höhere Überlebenszahl in der I. Gruppe. Es findet sich eine Häufung der cardialen Todesursachen während des ersten Beobachtungs-Jahres, die in der II. Gruppe besonders deutlich ist. Die hier vorliegenden günstigen Ergebnisse berechtigen nicht zu einem endgültigen Urteil über den Nutzen der A-K-Therapie, da nur ein relativ

kleines Zahlenmaterial ausgewertet werden konnte und eine spezifische Kontrollgruppe (Verabreichung von Placebo-Präparaten bei regelmäßiger klinischer Untersuchung) fehlt.

Der III. Teil beginnt mit einer Diskussion der aufgeführten Ergebnisse. Es wird über das seltene Auftreten ernsthafter Blutungen berichtet. Im großen ganzen stimmen die gewonnenen Ergebnisse mit denen vieler anderer Autoren überein. Dann folgt die Besprechung zweier größerer Arbeiten, von denen die eine (H i l d e n , H a r v a l d und L u n d) die A-K-Therapie ablehnt, die andere (W o r k i n g P a r t y O n A n t i - c o a g u l a n t T h e r a p y) sie befürwortet. Allgemeine Fragen der A-K-Therapie, wie optimale Dauer der Durchführung, Wirksamkeit bei arterieller Thrombose und "Ausschleichen" der Behandlung, werden aufgeführt. Die Gefahr bei nicht adaequater Dosierung, die Blutungsgefahr und andere unerwünschte Nebenwirkungen werden hier besprochen.

L i t e r a t u r a n g a b e n

=====

- Beller F.K. "Überwachung gerinnungshemmender Maßnahmen" in "Die thromboembol. Erkrankungen" Herausg. Th.Naegeli, P.Matis u.a.; Stuttgart, F.K. Schattauer-Vlg.; 2.Aufl. 1960, S.404
- Billings F.T.jr., Kalstone B.M., Spencer J.L., Ball O.T. & Mencely G.R. "Prognosis Of Acute Myocardial Infarction"; Amer.J.Med. 7:356 1949
- Bjerkelund C.J. "The Effect Of Long Term Treatment With Dicoumarol In Myocardial Infarction; A Controlled Clinical Study"; Acta Med.Scand. 158:1 1957
- Bockel P. "Zur Klinik des Myokardinfarkts" Mediz. 31-32: 1177, 1958
- Gilchrist A.R. & Tulloch J. "An Evaluation Of Anticoagulant Therapy In Acute Myocardial Infarction"; Scot.Med.J. 1(1):1, 1956
- Gumpert T. "Anticoagulant Treatment In 104 Male Cases Of Acute Myocardial Infarction"; Lancet 1:399, 1962
- Harvald B., Lund E. & Hilden T. "Long-Term Anticoagulant Therapy After Myocardial Infarction" Lancet 2:626, 1962
- Heyden S. "Zur "Epidemiologie" der Koronargefäßerkrankungen"; Münchn.Med. Wschr. 194:1479, 1962
- Honey G.E. & Truelove S.C. "Prognostic Factors In Myocardial Infarction"; Lancet 272(6980): 1155, 1209, 1957
- Katz L.N., Mills G.Y. & Cisneros F. "Survival After Recent Myocardial Infarction"; Arch.Intern.Med. 84: 305, 1949
- Matis P. "Gerinnungshemmende Maßnahmen" in "Die thromboembolischen Erkrankungen" Herausg. Th.Naegeli, P.Matis u.a.; F.K.Schattauer-Vlg. Stuttg. 2.Aufl. 1960; S.317

- Matis P. & Scheele J. "Zur Vasoaktivität der Anticoagulantia"; Wiener klin.Wschr. 65: 102, 1953
- McMichael J. & Parry E.H. "Prognosis and Anticoagulant Prophylaxis After Coronary Occlusion" Lancet 2:991, 1960
- Mustard J. "Platelets, Thrombosis And Vascular Diseases"; Canad.M.A.J. 85:621, 1961
- Moppert J. "Beitrag zur Pathologie des Herzinfarkts, Untersuchungen an 862 Fällen"; Schweiz.Med.Wschr. 37:1114, 1962
- Nichol E.S. & Fassett D.W. "Attempt To Forestall Acute Coronary Thrombosis, Preliminary Note On Continuous Use of Dicumarol" South M.J. 40:631, 1947
- Pastor B., Resnick M. & Rodman T. "Serious Haemorrhagic Complications Of Anticoagulant Therapy" J.A.M.A. 180:747, 1962
- Renschler H.E. & Hartmann F. "Die ambulante Dauerbehandlung mit Antikoagulantien"; Deutsche Med. Wschr. 45:2281, 1962
- Report Of The Working Party On Anticoagulant Therapy In Coronary Thrombosis To The Medical Research Council "An Assessment Of Long-Term Anticoagulant Administration After Cardiac Infarction"; Brit.Med.J. I:83, 1959
- Rosenberg B. & Malach M. "Acute Myocardial Infarction In A City Hospital. II. Experience With Anticoagulants"; Am.J.Cardiol. 2: 71, 1958
- Schölmerich P. "Klinik des Myocardinfarktes" Deutsch.Med.J. 13:427, 1962
- Seaman A.J. "An Overview Of Anticoagulant Therapy For Coronary Artery Disease"; Amer.J.Med. 33:717, 1962
- Somoza C. & Willens S.L. "Anterior And Posterior Wall Infarction Of the Heart: A Statistical Comparison Based On Autopsy Findings"; J.Chro-Dis. 3:610, 1956
- Stein E. "Herzinfarkt" in "Die thromboembol. Erkrankungen" Herausg. Th.Naegeli, P.Matis u.a.; F.K.Schattauer-Vlg. Stuttg.; 2.Aufl. 1960; S.621

Wright I.S.

"An Evaluation Of Anticoagulant
Therapy For Myocardial Infarction"
Lancet 2:654; 1962

Lebenslauf

Am 14. November 1939 wurde ich als Tochter des Bankkaufmanns Thomas Friedrich und seiner Ehefrau Gertrud Friedrich, geb. Wagner, in Essen/Rheinland geboren. Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Duisburg, anschließend trat ich in die Frau-Rat-Goethe-Schule, ein städtisches neusprachliches Mädchengymnasium in Duisburg, ein, wo ich im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ablegte. Nach einem Semester an der Pädagogischen Akademie in Bonn begann ich im WS 1959/60 das Medizinstudium an der Universität in Bonn. Dort bestand ich im Frühjahr 1962 das Physikum und setzte nach einem weiteren Semester an dieser Universität das Studium in Marburg fort. Nach dem 6. klinischen Semester legte ich am 28.10.1965 das medizinische Staatsexamen ab. Seit dem 4.6.65 bin ich mit Herrn Uwe Hausmann verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren die Herrn Professoren und Dozenten:

in Bonn: Bayer, Bennewitz, Böhm, Breuer, Danneel, Dirscherl, Egli, v.Eiff, Fervers, Goerdeler, Hagen, Hamperl, Helferich, Heymer, Imdahl, Janker, Klensch, Lange, Langendörfer, Mosebach, Oberhoffer, Osberghaus, Rath, Riezler, Rohdewald, Schriefers, Schumacher, Stöhr, Tschesche, Tünnerhoff, Vorländer, Wachholder;

in Marburg: Beckmann, Berendes, Braun-Falco, Dittrich, Dölle, Exner, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hesse, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Kottmeyer, Jacob, Lang, Linneweh, Lübbers, Mann, Marx, Neubauer, Oehme, Overbeck, Poetzschke, Rohen, Sauer, Schermuly, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Stender, Straub, Streicher, Würterle.

